

JP99
5298

10 DEC 1999

PCT/JP99/05298

WIPO PCT

30.11.99

日 本 国 特 許 庁

09/806823

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

EU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1998年10月19日

出 願 番 号

Application Number:

平成10年特許願第295947号

出 願 人

Applicant (s):

エーザイ株式会社

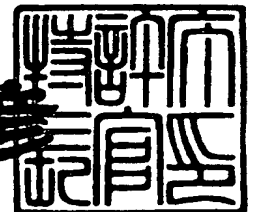
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月12日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3078769

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP98IM1004

【提出日】 平成10年10月19日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K47/00

【発明の名称】 溶解性の改善された口腔内速崩壊性錠剤

【請求項の数】 11

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1-6-2 サンヒルズやまのい 503

 【氏名】 振津 尚夫

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 5-2-27

 【氏名】 加藤 晃良

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県犬山市大字羽黒字成海郷 12-20

 【氏名】 大脇 孝行

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県深谷市上柴町西 5-13-8 ドリーム花水木 1-212

 【氏名】 安井 将展

【特許出願人】

 【識別番号】 000000217

 【郵便番号】 112

 【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4丁目 6番 10号

 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

 【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】溶解性の改善された口腔内速崩壊性錠剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項 2】難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項 3】難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物が、顆粒、細粒又は散剤である請求項 1 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項 4】難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物が、流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を用いて製造される請求項 1 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

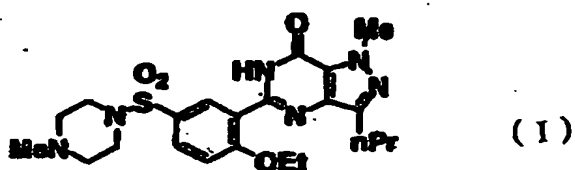
【請求項 5】圧縮成型時に、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合された粉体を、鑄型に充填しフィルムを介して圧縮成型することを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項 6】難溶性薬剤が、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤である請求項 1 又は 2 記載の口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法

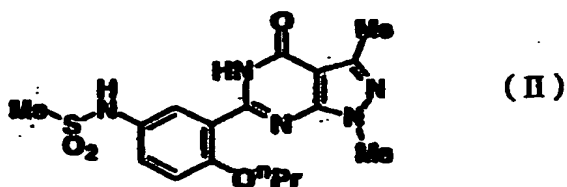
【請求項 7】サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤が、次式 (I) で示される 5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラソロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン、次式 (II) で示される 1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロピラソロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、次式 (III) で示される 2-(4-カルボキシビ

ペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン、次式(IV)で示される(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン、又は次式(V)で示される(3S,6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2,3-ジメチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオンである化合物またはその薬理的に許容できる塩である請求項6記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

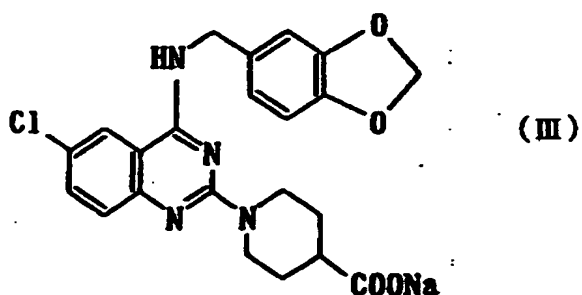
【化1】



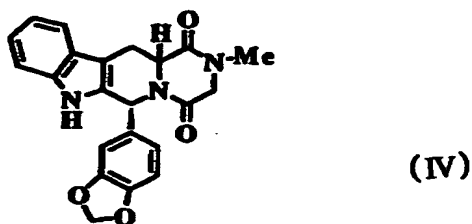
【化2】



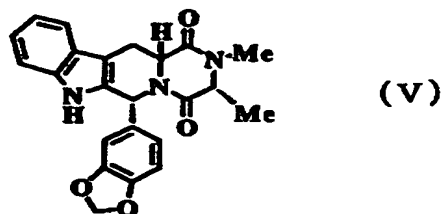
【化3】



【化 4】



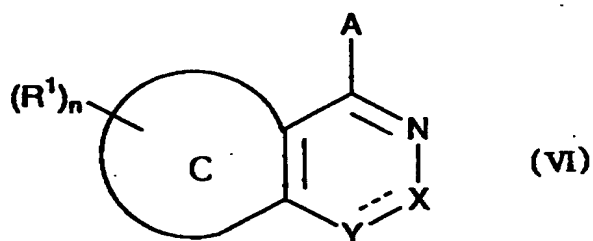
【化 5】



【請求項 8】 サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤が、次式 (V I) で表わされる化合物またはその薬理学的に許容できる塩である請求項 6 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

一般式 (V I)

【化 6】



{式 (V I) 中、環 C はヘテロ原子を有していてもよい不飽和 5 または 6 員環を意味する。n は 0 または 1-4 の整数を意味する。R¹ はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式 -NR²R³ (式中、R² および R³ は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリー

ルアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^2 と R^3 は結合している窒素原子と一緒になって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式 $-O-R^9$ (式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式 $-S-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式 (VII)

【化 7】



(式 (VII) 中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。 m は 0 または 1-2 の整数を意味する。) で示される基、保護されていてもよいカルボキシル基を意味する。 n が 2-4 の場合、 R^1 は独立して上記置換基をとることができる。

A は、水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、また、 R^4 と R^5 は結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。

X は、式 $-NR^6-$ (式中、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、または、式-

N = で示される基を意味する。

Y は、式 $-CO-$ で示される基又は式 $-C(B) =$ [式中、B は水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^7 と R^8 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。) で示される基、式 $-O-R^{12}$ (式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、式 $-S-R^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。) で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。] で示される基を意味する。

【化 8】



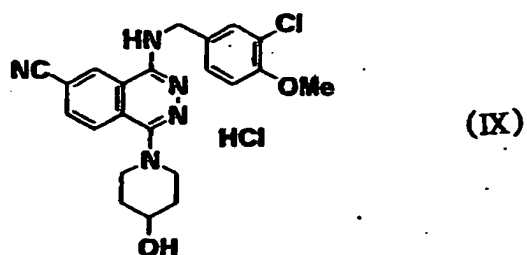
式 (VII) は、二重結合または単結合を意味する。

但し、環 C がベンゼン環の場合、n が 0 を除く。}

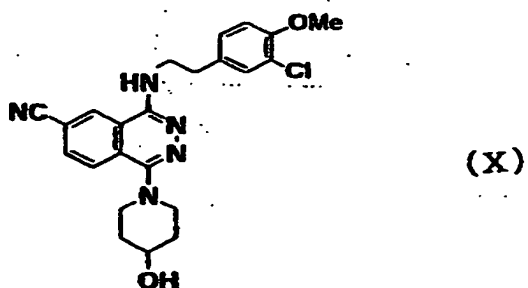
で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】一般式 (VI) で表わされる化合物が、次式 (IX) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩、又は、式 (X) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩である請求項 8 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【化 9】



【化 10】



【請求項 10】糖類がマンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンから選ばれる 1 種以上の糖類である請求項 1 又は 2 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項 11】難溶性薬剤と糖類を含有し、さらに、界面活性剤及び/又は水溶性高分子を含有してなる口腔内速崩壊性錠剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

口腔内速崩壊性錠剤とは、服用後に、口腔内で、迅速に崩壊する錠剤である。水なしでも容易に服用できる為、高齢者や小児などの嚥下機能が十分に働かない

人に適した剤形として、最近注目されている。口腔内速崩壊性錠剤は、例えば、湿潤粉体を用いて調製されることが知られている。

成型器に充填した湿潤粉体を、打錠工程を経ないで乾燥させて口腔内速崩壊性錠剤を調製する方法としては、例えば、特開平 5-511543 号公報に「活性成分と乳糖及び/又はマンニトールからなる糖類と寒天からなる口腔内速崩性の固形製剤」が開示されている。

一方、成型器に充填した湿潤粉体を圧縮成型して調製される口腔内速崩壊性錠剤としては、例えば、特開平 5-271054 号公報には「薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内速崩壊性錠剤の製造法」、特開平 9-48726 号公報には「薬物と糖類、糖アルコール、水溶性高分子から成り、加湿、成型されることによりなる口腔内速崩壊性錠剤」、特開平 6-218028 号公報には「薬物に糖類、賦形剤等と混合し、水及び/又は有機溶媒を添加して練合し、鑄型に充填して圧縮成型する湿製錠およびその製造方法」が開示されている。

さらに、口腔内速崩壊性錠剤の成型方法として、特開平 8-19589 号公報に、「湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、前記穴の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型することを含む錠剤製造方法及びその錠剤製造装置」に関する発明が開示されている。

しかし、難溶性薬剤に関しては、上記の公知手法を用いた口腔内速崩壊性錠剤及びその製造法をそのまま適用することは好ましくない。なぜならば、難溶性薬剤の低溶解性は、内服時の有効血中濃度到達時間を遅らせ薬効発現に長時間を要すると共に、生物学的利用率の低さに起因して十分な薬効を発現できないことが危惧されるからである。

一般に、薬物の消化管吸収に影響を及ぼす諸因子の中で最も重要な因子のひとつがその溶解性であり、特に難溶性薬物の場合は、その溶解速度が吸収の律速になることが多い。薬物の溶解性を高めるには種々の方法が知られているが、大きく分ければ、次の 3 つに集約される。即ち、(1) 薬物粒子の表面積を増加させること (2) 非晶質または準安定形結晶を使用すること (3) 各種の塩の利用

又は可溶化剤を添加することである。具体的手法としては、(1)については、薬物の微粉末化、溶媒和物の形成、担体表面への吸着 (2)については、結晶多形の選択、混合粉碎、固体分散体の調製 (3)については、酸性塩またはアルカリ性塩の調製、各種pH緩衝剤及び/又は界面活性剤の添加等が知られており、例えば、特開昭59-14446、特開昭58-183615に開示されている。

しかしながら、このような溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法は、未だ報告されていない。これは、難溶性薬剤の溶解性改善と口腔内における速崩壊性及び崩壊時における良好な舌触りの確保の両立が難しいことも、その一因である。

一方、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤は、男性器の勃起機能不全改善作用を有することが知られている難溶性薬剤である。例えば、ピラゾノピリミジノン類化合物は、経口投与により、勃起機能不全の治療に有用であることが、特表平9-503996号公報に報告されている。また、その分類に属する式(I)で示される5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルホルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン{一般名:シルデナフィル}は、経口投与した場合でも、少なくとも2時間の薬効持続は確実である(British.J.Urology, 78,257-261(1996))ことから、従来、泌尿器科で行われていた塩酸パパベリンやプロスタグランジンE1の陰茎海綿体内への注射療法に置き換わる実用性の高い勃起機能不全の薬物療法となり得る可能性が高い。

勃起機能不全症の潜在的患者は、我国においては約300万人、米国においては約2000万人と言われている。また、米国の勃起機能不全症患者は、50歳までは男性人口の2~7%にすぎないが、この割合は加齢と共に増加し、50歳代男性の15%、60歳代の男性の30%強が、本疾患に該当すると報告されている。その大多数は、器質性の障害に由来するものであり、今後の高齢化社会到来を控えて、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤の経口製剤が、勃起機能不全症患者のクオリティ・オブ・ライフ(QOL)向上に果たす役割は極めて大きいと言える。

しかし、通常の経口製剤を服用した場合には、高齢者は嚥下能力が低い為、例えば、錠剤の服用が困難であったり、散剤や顆粒剤が口腔内に付着したり入れ歯に入ったり、一部をこぼしたりすることが考えられる。従って、「服用が容易で、飲み易く、しかも、取り扱い易く水なしで場所を選ばずに服用できる口腔内速崩壊性の勃起機能不全治療製剤」に対する要望は極めて大きい。即ち、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤は高齢化社会が要請する剤形であると言える。

しかしながら、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤の原薬は、相対的にその溶解性が低い化合物が多い。特に、無酸症の人の胃のpH又は薬剤の主吸収部位である十二指腸から小腸のpHである弱酸性～中性域においては、その溶解性が著しく低下する。37℃における日本薬局方崩壊試験液第1液（pH1.2）と日本薬局方崩壊試験液第2液（pH6.8）での溶解度は、例えば、シルデナフィル（クエン酸塩）では各々、2.52mg/mlと0.11mg/mlであり、また、一般式（VI）で示されるフタラジン誘導体のうち、式（IX）で表わされる4-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）アミノ-6-シアノ-1-（4-ヒドロキシピペリジノ）フタラジン塩酸塩では0.13mg/mlと0.0063mg/ml、式（X）で表わされる4-（3-クロロ-4-メトキシフェネチル）アミノ-6-シアノ-1-（4-ヒドロキシピペリジノ）フタラジン塩酸塩では0.028mg/mlと0.0012mg/mlである。

このようなサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤原薬の難溶性は、有効血中濃度到達時間の遅延、生物学的利用率の低下及びそのバラツキの拡大につながる可能性が危惧される。

したがって、このような低溶解性のサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤においては、口腔内速崩壊性錠剤中の原薬溶解性を向上させることにより、有効血中濃度到達時間を速めると共に吸収性を上げて生物学的利用率を向上させることが望まれる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤として、患者の

QOLに貢献できる経口製剤、即ち、高齢者にとって服用が容易であり、嚥下能力のある成人においても水なしで服用が可能な経口製剤及びその製造方法の開発が、非常に待ち望まれている。具体的には、口腔内での迅速な崩壊性と溶解性を有し、かつ口腔内崩壊時の舌触りが良好で、しかも、保存時にその形状を保持できる強度を併せ持つ難溶性薬剤含有の口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法の開発である。口腔内速崩壊性錠剤中の原薬溶解性を向上させることにより、有効血中濃度到達時間を速めて薬効発現時間を速めると共に、吸収性を上げて生物学的利用率を向上させることが期待されるのである。

以上のような状況に鑑み、本発明者らは、難溶性薬剤と糖類を含有してなる溶解性に優れる口腔内速崩壊性錠剤並びにその製造法を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、以下に示す構成により所期の目的を達成できることを見だし、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法である。ここで、成型物とは、例えば、顆粒、細粒又は散剤などであり、成型物は、例えば、流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を用いて製造される。

また、本発明は、難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法である。

ここで、界面活性剤及び/又は水溶性高分子は、難溶性薬剤原薬自体の水への濡れを改善する溶解性改善効果を果たしている。本発明に係る薬剤溶解性改善法は、難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤の溶解性改善、口腔内における速崩壊性の確保のみならず、口腔内崩壊時における良好な舌触りの確保の両立を可能ならしめるものである。

本発明における圧縮成型時には、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合された

粉体を、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型することが、錠剤の良好な成型性を保つ上で望ましい。

【0005】

また、本発明は、難溶性薬剤であるサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する溶解性の改善された口腔内速崩壊性錠剤であり、また、その製造方法である。

【0006】

本発明における難溶性薬剤とは、例えば、ニフェジピン、フェニトイン、ニトロフラントイン、ベノキサプロフェン、グリセオフルビン、スルファチアゾール、タクロリムス、ピロキシカム、カルバマゼピン、フェナセチン及びサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤などが挙げられるが、もちろんこれらの化合物に限定されるわけではない。

また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害剤としては、例えば、式(1)の5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン{一般名:シルデナフィル}に代表されるピラゾノピリミジノン類化合物(特表平9-50396号公報)、式(II)の1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オンに代表されるピラゾロピリミジノン誘導体(特開平7-70128号公報)、式(IV)で示される(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2', 1': 6, 1]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン及び式(V)で示される(3S, 6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2, 3-ジメチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2', 1': 6, 1]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン(WO97/03675号公報)、式(III)で示される2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン(WO93/07124号公報)及び一般式(VI)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容で

きる塩等を挙げることができる。また、一般式 (VI) で示される化合物とは、例えば、式 (IX) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩 (特開平 8-225541 号公報) や式 (X) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩を挙げることができるが、本発明におけるサイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤とは、これらの化合物に限定されるわけではない。

【0007】

本発明において、難溶性薬剤の配合比は、通常、錠剤 1 重量部に対して 0.001~0.4 重量部であり、好ましくは 0.005~0.3 重量部であり、更に好ましくは 0.01~0.25 重量部である。

また、難溶性薬剤原薬の平均粒径は、1~100 μm であり、好ましくは 5~70 μm であり、更に好ましくは 5~50 μm である。

【0008】

本発明における糖類とは、水溶性で安定なものであればいずれでも良く、例えば、マンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンなどを挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は 2 種以上を組み合わせ用いることもできる。

また、本発明における糖類の配合比は、難溶性薬剤の種類によって異なるが、通常、難溶性薬剤 1 重量部に対して 2~50 重量部であり、好ましくは 3~40 重量部であり、更に好ましくは 4~30 重量部である。

糖類の平均粒径は、1~100 μm であり、好ましくは 5~70 μm であり、更に好ましくは 5~50 μm である。

【0009】

界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロ

ピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられるが、本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ用いることもできる。

また、本発明における界面活性剤の配合比は、通常、難溶性薬剤1重量部に対して0.0005～0.1重量部であり、好ましくは0.001～0.08重量部であり、さらに好ましくは0.001～0.05重量部である。

【0010】

水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、アラビアゴム、寒天、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、マクロゴールなどが挙げられるが、本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ用いることもできる。

また、本発明における難溶性薬剤と水溶性高分子との配合比率は、通常、難溶性薬剤1重量部に対して水溶性高分子0.001～0.6重量部であり、好ましくは、0.005～0.1重量部である。

さらに、水溶性高分子溶液中の水溶性高分子濃度は、通常0.1～40重量%であり、好ましくは、1～20重量%である。

また、水溶性高分子溶液とは、上記の水溶性高分子基剤を含む水溶液もしくは種々の有機溶媒溶液もしくは含水有機溶媒溶液のいずれでも良い。

【0011】

本発明における口腔内速崩壊性錠剤中には、必要に応じて、結合剤を含有させることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロ

ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酢酸フタル酸セルロース、アラビアゴム、ゼラチン、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アルファ化デンプン、プルランなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせることもできるが、特にポリビニルピロリドンが望ましい。

また、本発明における結合剤の配合比は、通常、錠剤1重量部に対して0.001~0.1重量部であり、好ましくは0.005~0.05重量部であり、所望の崩壊性、硬度になるように、適宜増減できる。尚、結合剤は、難溶性薬剤と糖類の混合物に、粉体として添加しても良いし、有機溶媒、精製水及び含水有機溶媒から選ばれる1種類以上の溶媒に溶解させて添加しても良い。

【0012】

本発明における口腔内速崩壊性錠剤中には、必要に応じて、通常用いられる崩壊剤を加えることができる。

崩壊剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスボドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせることもできる。

【0013】

本発明における口腔内速崩壊性錠剤には、さらに、必要に応じて、通常用いられる滑沢剤、甘味剤又は着色剤などを添加してもよい。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルクなどが挙げられ、甘味剤としては、例えば、アスパルテム、グリチルリチン酸ジカリウム、白糖、カンゾウ、サッカリン、サッカリンナトリウムなどが挙げられ、着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、黄酸

化鉄、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用黄色 4 号アルミニウムレーキ及びベンガラ、三二酸化鉄、食用赤色 2 号、食用赤色 3 号及び食用赤色 102 号などが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は 2 種以上を組み合わせて配合しても良い。

【0014】

口腔内速崩壊性錠剤は、1) 難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒し、得られた顆粒、細粒又は散剤に糖類を混合後に、または、2) 難溶性薬剤に界面活性剤及び/又は水溶性高分子と糖類を加えて混合し、さらに必要に応じて結合剤崩壊剤、滑沢剤、甘味剤又は着色剤を添加し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填し、圧縮成型して調製できる。

ここで、練合時に用いる溶媒は、有機溶媒、精製水又は含水有機溶媒であればいずれを用いても良い。かかる有機溶媒若しくは含水有機溶媒において使用する有機溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられるが、好ましくは、エタノールである。また、含水有機溶媒中の有機溶媒の配合比は、通常、含水有機溶媒 1 重量部に対して 0.05～0.99 重量部であり、好ましくは 0.2～0.98 重量部であり、更に好ましくは 0.25～0.98 重量部である。

【0015】

本発明における上記の 1 種類以上の溶媒で混合物を練合後、鋳型に充填後の圧縮成型時の圧力は、通常 2～150 kg/cm² であり、好ましくは 2～100 kg/cm² であり、更に好ましくは 3～50 kg/cm² である。

なお、必要により充填された湿製剤の練合物の上面と下面に、滑沢剤を塗布することにより圧縮工程でのはりつきが防止できる。

しかし、望ましくは、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合された湿潤粉体を、特開平 8-19589 号公報に示される方法（打錠機の錠剤成型用の鋳型に練合物を充填し、前記鋳型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する）で、フィルムを介して圧縮成型するのが良い。

【0016】

本発明における圧縮成型後の錠剤の乾燥温度は、通常15～80℃であり、好ましくは20～75℃であり、更に好ましくは30～70℃である。

【0017】

以上の製造方法により得られる口腔内速崩壊性錠剤の錠剤硬度は、通常1～15kgであり、好ましくは1.5～10kg/cm²であり、更に好ましくは2～6kgである。

また、本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤の口中崩壊時間は、通常0.05～3分であり、好ましくは0.05～1分であり、更に好ましくは0.05～0.5分である。

【0018】

本発明における練合した湿潤粉体の水分量は、練合物中に0.01～25重量%であり、好ましくは0.1～20重量%、更に好ましくは0.1～15重量%である。

【0019】

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤は、次の方法により製造することができる。
例えば、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である式(I X)で示される4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩1.5gとラウリル硫酸ナトリウム0.015gを70℃に加熱した70%エタノール溶液100gに溶解させる。次にマンニトール40.08gを加えてミキサー内で十分に混合し、乾燥させて散剤を得る。この散剤に、0.42gのポリビニルピロリドンK30を5.88gの55%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約1分間練合する。次に、この練合物を、圧縮試験機(島津オートグラフ)を用いて、径9.5mmの杵で35kg/cm²の圧縮圧で、圧縮成型する。この成型物を、50℃の乾燥機内で約2時間の乾燥を行うことにより、一錠(280mg)中に式(I X)で示されるフタラジン誘導体10mgを含む錠剤を製造することができる。

【0020】

【発明の効果】

本発明によると、難溶性薬剤を含有する口腔内での迅速な溶解を特徴とする、

適度な強度を有する口腔内速崩壊性錠剤の調製が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

【0021】

本願発明に係る錠剤の良好な溶解性

式(X)で表わされる4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル)アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ)フタラジン塩酸塩は、溶解度が極めて低く、生体内での吸収性が懸念される。

従って、式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物の溶解性を向上させる製剤の調製を行った。

即ち、式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物16gとラウリル硫酸ナトリウム1.6gを60℃に加温した55%エタノール溶液1000gに溶解させた(工程A)。別に、マンニトール198.4gと軽質無水ケイ酸8gの混合物をサンプルミルを用いて、解砕混合をした(工程B)。次に、工程Bで得られた混合粉体に、工程Aで得られた溶解液を用いて流動層造粒を行ない、顆粒、細粒又は散剤を調製した。尚、流動層造粒時の吸気温度と排気温度は、各々、70℃と50℃に設定した。

この式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物を含有する顆粒、細粒又は散剤21gとマンニトール20.6gをミキサー内で十分に混合後、0.42gのポリビニルピロリドンK30を5.88gの25%エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約1分間練合した。この練合物を、圧縮試験機(島津オートグラフ)を用いて、あらかじめステアリン酸マグネシウムの微量をまぶした径9.5mmの杵で、28.5kg/cm²の圧縮圧で成型した。

この成型物を、60℃の乾燥機内で約3時間の乾燥を行い、一錠(280mg)中に式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物10mgを含む錠剤を製造した。

この錠剤物性を評価した結果、錠剤硬度は5.53kg/cm²(n=6の平均値)、錠剤崩壊時間は18.2秒(n=6の平均値)であったことから、この錠剤は、口腔内速崩壊性錠剤として良好な物性を有していることは明らかである。

【0022】

また、上記錠剤の1錠について、式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物10mgを含有する通常の製法で調製された製剤を対照にして、日本薬局方崩壊試験液第1液(pH1.2)900ml中で溶出試験を行い、紫外吸光光度計(測定波長=240nm)で溶出率を評価した。この溶出試験結果を図1に示した。

尚、対照とする通常の製法で調製された製剤は、次に示す方法で調製した。

即ち、式(X)で表わされるフタラジン誘導体10g、乳糖85.3g及びコーンスターチ20gを混合した後に、ポリビニルピロリドンK30の7gを溶解させた7%ポリビニルピロリドンK30水溶液を徐々に添加しながら、転動造粒装置で造粒を行い造粒物を得た。この造粒物を60℃で20時間の乾燥後、24メッシュ篩での篩過し、篩過品122gにクロスカルメロースナトリウム7g、ステアリン酸マグネシウム0.7gを添加し、混合後に打錠機を用いて径7mm、600kg/cm²の圧縮圧で打錠し、一錠(130mg)中に式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物10mgを含む通常錠剤を製造した。

【0023】

図1に示されるように、式(X)で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤は、通常の製法で調製された製剤と比較して、著しく速い溶出特性を示した。一般に溶解性に優れる製剤は、吸収性のばらつきが小さく、また、より高い生物学的利用率が得られる場合も多い。本発明による口腔内速崩壊性錠剤は、通常の製法で調製された製剤よりも、良好な溶解性を示すことは明らかである。

【0024】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0025】

実施例1

式(X)で表わされるフタラジン誘導体化合物100gとポリオキシエチレン

硬化ヒマシ油 15 g を、50℃に加温した 25%エタノール溶液 6000 g に溶解させた（工程 A）。別に、マンニトール 1240 g と軽質無水ケイ酸 100 g の混合物を、ハンマーミルを用いて解砕混合をした（工程 B）。次に、工程 B で得られた混合粉体に、工程 A で得られた溶解液を用いて転動造粒を行ない、顆粒、細粒又は散剤を調製した。この顆粒、細粒又は散剤 147 g とマンニトール 130 g をミキサー内で十分に混合後、3 g のヒドロキシプロピルメチルセルロースを溶解させた 55%エタノール溶液液を加えて、約 3 分間練合した。この練合物を、張り付き防止フィルムを介して特開平 8-19589 号公報に示される手法（打錠機の錠剤成型用の鑄型に練合物を充填し、前記鑄型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する）により、径 9.5 mm の杵で、45 kg/cm² の圧縮圧で成型した。

【0026】

【図面の簡単な説明】

【0023】

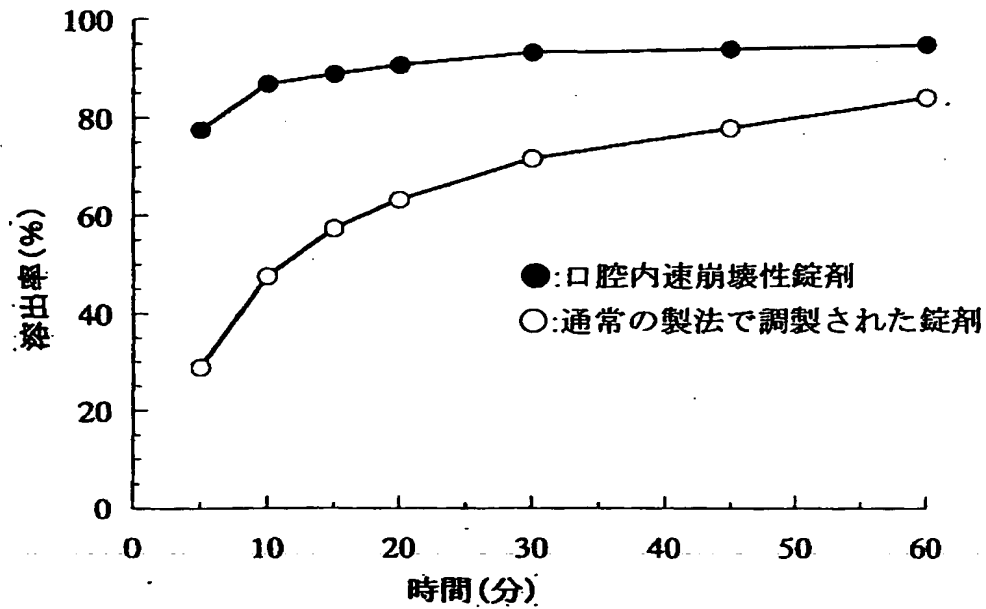
【図 1】

図 1 は、式 (X) で表わされるフタラジン誘導体を含む口腔内速崩壊性錠剤と通常の製法で調製された錠剤に関して、精製水中における両者の溶出率の推移を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】

式 (X) で表わされるフタラジン誘導体を含む
口腔内速崩壊性錠剤と通常製法の錠剤の
日本薬局方第 1 液中における溶出試験



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 溶解性の改善された難溶性薬剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法を提供する。

【構成】 難溶性薬剤を界面活性剤及び/又は水溶性高分子と共に有機溶媒又は含水有機溶媒に溶解させた後に、賦形剤にコーティング又は賦形剤と共に造粒して得られた成型物に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒を加えて練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【選択図】 なし

特平 10-295947

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名 エーザイ株式会社